

Title	体液中Para-acethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazoneの定量法：Bose氏改变法について
Author(s)	小笠原, 一男
Citation	日本外科宝函 (1958), 27(1): 199-205
Issue Date	1958-01-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/206582">http://hdl.handle.net/2433/206582</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# 体液中 Para-acethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone の定量法

## — Bose 氏改変法について —

大阪市立大学医学部外科学教室 (指導: 白羽弥右衛門教授)

小 笠 原 一 男

[受付日時: 昭和32年9月25日]

### ON ASSAY METHOD OF PARACETHYLAMINO-BENZALDEHYDE THIO-SEMICARBAZONE IN BODY FLUIDS

#### — MODIFIED BOSE'S METHOD —

by

KAZUO OGASAWARA

From the Department of Surgery, Osaka City University Medical School  
(Director: Prof. Dr. YAEMON SHIRAHARA)

A study has been made of the modified Bose's method to assay para-aminobenzaldehyde thiosemicarbazone in body fluids, by which the drug concentration in urine and its urinary excretion have been estimated. But it was impossible to determine exact blood level of the drug by means of the modified Bose's method. The drug in the urine was demonstrated 28 to 36 hours following a single oral administration of 50-100 mg, to excrete ca. 28% of the administered drug in the first 24 hours, which was remarkably reduced by combined use with caronamide (4'-carboxyphenyl-methane sulfonilamide).

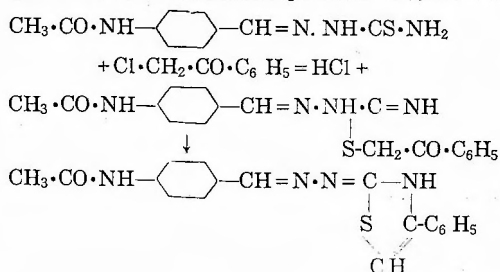
#### 結 言

抗結核性化学療法剤 p-acethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (Tibione, 以下 TB-1 と略記する) の定量法を大別すると, 1) Diazo 化法による Wollenberg, Wernits, Wilde, Heilmeyer 等の方法と, 2) Thiosemicarbazide を直接呈色させる Bose 氏法とに分けることができる。本邦においても, 津田氏試薬による Diazo 化法が報告されており, またこれらとは別に Indol による青木氏の定量法も報告されている。

私は第2法の Bose 氏法について検討し, これにいささか改良を加えて, まず尿中 TB-1 の定量を行いたので報告する。

#### 定 量 法

まず Bose 氏法について概述すると, 本法では検体をアルカリ性で  $\omega$ -chloracetophenone と反応させる。



この反応様式により, 鮮黄色の Phenylthiazole 誘導体を生ずるので, これを比色定量するわけである。

つぎに私の方法をのべると、1) まず2本の試験管に検液おのおの1ccずつ(低濃度液の場合には2ccに増量する)をとり、一方を被検液、他方を対照液とする。2) 両液に10%醋酸液おのおの1ccずつを加えて醋酸酸性とし、3) 被検液には1%  $\omega$ -Bromacetophenone alcohol 溶液(製法の便宜上、原法の Chlor の代りに Brom を使用した)1cc を、対照液には精製 Ethanol を1cc 加えてよく混和する。4) ついで5分間室温に静置してから、各管に飽和亜硝酸曹達液1滴ずつを滴下すると、被検液は黄色に着色する。5) さらに、15~20分後に Isoamylalcohol (Bp.  $128^{\circ}\sim 130^{\circ}\text{C}$ ) おおの3cc を注加して、軽く振盪混和したのち遠心沈澱すると、検液の色調が Isoamylalcohol に移行するので、6) これを採つて、Pulfrich の Photometer (Filter  $S_{47}$ , または  $S_{43}$ , Glasgefäß は10 mm) で比色定量した。

### 予 備 試 験

標準検量曲線の作成: 既知濃度の TB-1 水溶液 (0.1 mg%~10mg%) を作り、おのおのに前述の操作を加えて、その吸光度を測定し、平均値をとると、第1図および第4図に示すような直線をえた。すなわち、本

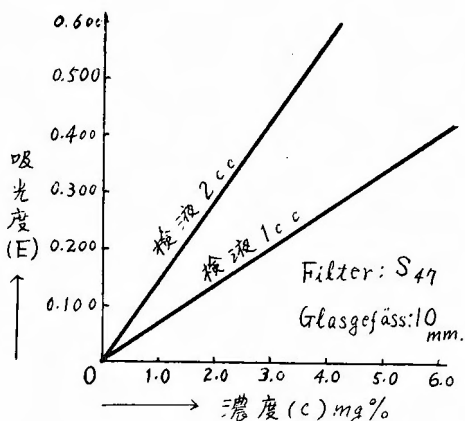


図1 標準検量曲線 (1mg %以上)

法においても、Beer の法則の適用されることが確認された。

尿中 TB-1 の検量曲線: ついで水溶液の代りに、TB-1 を尿に溶解させて同様の実験を行った結果、水溶液の場合とほぼ同様の吸光度を示した。よつて、未知濃度の検体の吸光度を測定すれば、この標準検量曲線からその濃度を知ることができる。

### 本法に対する批判

1) 亜硝酸曹達滴下の時期については、第2図のごとく、5mg% TB-1 水溶液1ccについて、試薬を加えた直後  $\text{NaNO}_2$  滴下の場合、1分後の場合、3分、4分

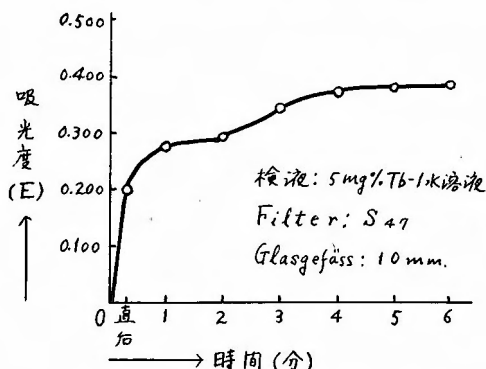


図2  $\text{NaNO}_2$  滴下時間による着色度曲線

5分後に滴下した場合について、いずれもそれから15分後に吸光度を検してみたところ、まず4分以後においてはほぼ一定値に達した。それゆえ、亜硝酸曹達滴下の時期は、 $\omega$ -Bromacetophenone を加えてから5分後に限定した。

2) 亜硝酸曹達滴下後 Isoamylalcohol 抽出までの時間的変化に伴う発色の度合は、第3図のごとくであ

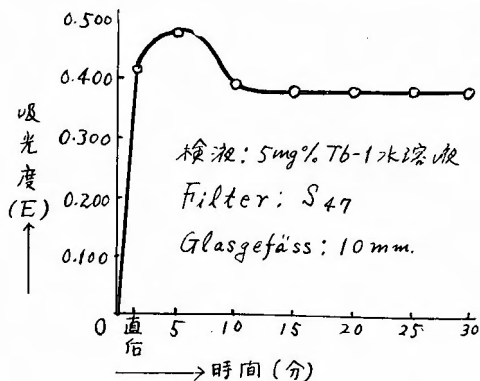


図3  $\text{NaNO}_2$  滴下後 Isoamylalcohol 抽出までの時間的変化に伴う着色度曲線

つて、添加直後はやや帯緑黄色で、吸光度は0.418、5分後にはすこしく褐色を帯びて0.480で最高となり、以後は漸次鮮黄色となり、15分後には吸光度0.380程度の一定値に達した。したがつて Isoamylalcohol 抽

出までの時間は15分と定めた。

3) 被検液量および試薬の量と吸光度との関係であるが、低濃度液検量るとき、検液を倍量の2ccにすると、加える試薬を2ccにしても1ccにしても、ほぼ2倍の吸光度をえた。

ただしこの場合、抽出に用いる Isoamylalcohol の量は、検液1ccのときと同様3ccとした。

4) ついで本法の利点をのべる。

試薬  $\omega$ -Bromacetophenone はアルカリ性ではそれ自身着色するが、酸性では着色しない。ところが、Bose 氏原法はアルカリ反応のために、試薬自身の着色によるブランクの値が高く、これに反して本法では酸性で行うために、ブランクの値が低い。

また、本法は Isoamylalcohol を利用して、低濃度液で被検液量が多い場合でも、色調を Isoamylalcohol に移行させて、その色調の濃縮をはかりうるので、比較的濃度の TB-1 溶液についてもその濃度測定が可能である。

すなわち、本法の敏感度は第4図のごとく、吸光度

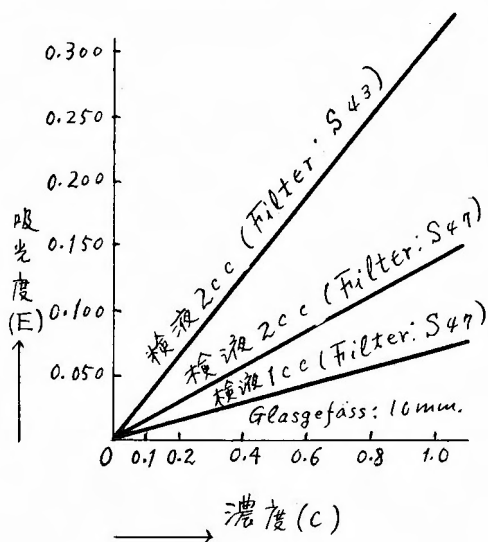


図4 標準検量曲線 (1mg%以下)

0.050 程度以上を正確とみなせば (実際に 0.050 以下では、色調が淡くて誤差を生ずる)、1mg%以下の低濃度液について Filter  $S_{47}$  を用い、検液1cc使用の場合には0.7mg%以上、検液2cc使用では0.3mg%以上、またもし検液2ccで Filter  $S_{43}$  を用いると0.2mg%以上の TB-1 を、ほぼ正確に測定することができる。

5) しかし、本法の欠点は、 $\omega$ -Bromacetophenone

がもともと催涙性を持ち、また容易に変化して着色しやすいことである。

また原法がアルカリ反応で本法が酸性反応のため、反応様式は異なるかもしれないが、原法と同じく、TB-1 が Thiosemicarbazide からさらに高度に分解すれば測定できないのも、その欠点の1つである。

### TB-1 の尿水排泄について

私は大日本製薬 Tebezone の粉末または錠剤を使用して、まずその尿中排泄量を、健康人および TB-1 内服中の患者について測定した。

1) 健康人についてえられた成績では、TB-1 50mg 1回投与の場合を第1表に示した。尿中濃度は4時間

第1表 28才、男、56kg. 健康  
TB-150mg 1回投与後の尿中排泄量

TB-1	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1 50mg.	1	110	0.16	0.18	0.18
	3	50	2.14	1.07	1.25
	4	40	5.86	2.34	3.59
	6	80	5.00	4.00	7.59
	8	55	2.29	1.26	8.85
	10	95	2.29	2.18	11.03
	12	120	1.43	1.61	12.64
	14	50	1.29	0.63	13.27
	24	220	1.71	3.76	17.03
	26	40	0.57	0.23	17.26
	28	95	0	0	17.26
睡眠					

目が最高で5.86mg%，排泄量は2.34mg，6時間後濃度5.00mg%，このときの排泄量は4.00mg となり、最高値を示した。さらに26時間まで排泄が持続しており、26時間以内の総排泄量は17.26mg，すなわちはじめの内服量の34.5%に当る。なお、本表中24時間目の排泄量が3.76mg となつてゐるが、これは睡眠中に尿が蓄積したために、尿中排泄量がかように一見増加を示したものである。

2) ついで、同一人に100mg TB-1 を1回投与した場合は第2表のごとく、4時間で最高濃度8.71mg%，排泄量6.10mg となり、34時間後でもなお0.69mg の排泄をみた。排泄量総計は33.66mg である。

このさい、腎細尿管の分泌機能を抑制して TB-1 の尿中排泄を遅延せしめ、血中濃度の持続時間を延長させる目的で、塩野義製薬会社製の Caronamide (4-Carboxyphenylmethane-sulfonamide) 3g を TB-1

第2表 28才, 男, 56kg. 健康  
TB-1 100mg 1回投与後の尿中排泄量

TB-1→ 100mg	時間 (hr.s)	尿量 (cc)	濃度 (mg%)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
	2	65	3.86	2.51	2.51
	4	70	8.71	6.10	8.61
	6	55	7.86	4.32	12.93
	8	42	5.86	2.46	15.39
	10	32	7.28	2.33	17.72
	12	56	6.43	3.61	21.33
	14	58	3.71	2.15	23.48
睡眠 (	20	134	3.14	4.21	27.69
	22	44	4.28	1.88	29.57
	24	71	1.86	1.32	30.89
	26	55	1.71	0.94	31.83
	28	110	0.71	0.78	32.61
	31	100	0.36	0.36	32.97
	34	123	0.56	0.69	33.66

第3表 28才, 男, 56kg. 健康  
TB-1 100mg と Caronamide 併用後の尿中排泄量

TB-1→ 100mg + Caron. 3g	時間 (hr.s)	尿量 (cc)	濃度 (mg%)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
	2	246	0.29	0.71	0.71
	4	433	0.36	1.56	2.27
	6	262	0.57	1.49	3.76
	8	248	0.93	2.31	6.07
	10	215	0.64	1.38	7.45
	12	210	0.93	1.95	9.40
Caron→ 3g 睡眠 (	14	82	1.14	0.93	10.33
	20	334	0.50	1.67	12.00
	22	103	1.07	1.10	13.10
	24	132	1.07	1.41	14.51
	26	90	1.34	1.21	15.72
	28	258	0.50	1.29	17.01
	31	100	1.43	1.43	18.44
	34	365	0.29	1.06	19.50

と同時に内服せしめ、さらに12時間後にも Caronamide 3g を内服させたところ、TB-1 の排泄はかなり抑制せられ、内服後34時間内で投与量の 19.5% に当る薬剤が尿中へ排泄された (第3表)。これを前記の Caronamide を併用しないとときと比較して図示する

と、第5図の通りである。

3) TB-1 投与中の結核患者についてえられた成績をつぎに述べる。

症例 1: 24才の男子で肺結核ならびに腸結核をもち現在までに TB-1 100mg を 1 日 3 回分服して 1,970mg

を使用している。試験前日の朝 25mg 内服後は投薬を中止して、翌朝 100mg を投与した。この場合にも尿中 TB-1 濃度は内服後 6 時間目が最高で 5.14mg%, 排泄量は 3 時間 5.59mg 6 時間 5.65mg となつて多くなり、24 時間内の総排泄量は 27.20mg すなわち内服量の 27.2% に当る (第4表) 本症例に Caronamide 3g ずつを TB-1 内服時および 9 時間後の 2 回にわたつて投与したところ、第5表のごとく、24 時間内総排泄量は 15.74mg (15.7%) に減少している。

4) 症例 2: 32才男子の肺結核患者で、胸廓成形術施行後 35 日間に、TB-1 総計 3,850mg を投与されているが、本例でも試験前日投薬を中止して、翌朝 100mg を 1 回投与した。その成績は第6表のごとくで、濃度・排泄量ともに 9 時間値が最高となり、排泄時間は前記の症例に比較しておくれており、排泄量も 8.57mg

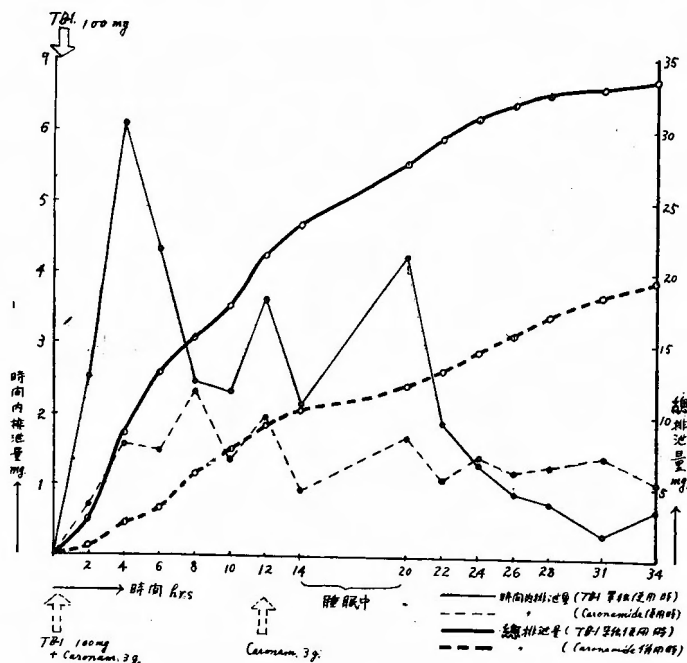


図5 Caronamide 非使用時 Caronamide 併用時の尿中排泄曲線の比較

第4表 症例1,24才, 男, 57kg. 肺結核並に腸結核

TB-1 100mg 1回投与後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 100mg	前	60	1.29	0.87	
	3	115	4.86	5.59	5.59
	6	110	5.14	5.65	11.24
	9	63	3.14	1.98	13.22
	12	120	4.29	5.15	18.37
睡眠 (	15	115	3.57	4.01	22.38
	24	560	0.86	4.82	27.20

第5表 症 例 1

TB-1 100mg と Caronamide 併用後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 100mg + Caron 3g	前	78	1.28	1.00	
	3	285	0.57	1.62	1.62
	6	112	3.43	3.84	5.46
	9	556	0.57	3.17	8.63
	12	168	0.73	1.23	9.86
Caron→ 3g  睡眠 (	15	325	0.26	0.85	10.71
	16	740	0.33	2.44	13.15
	18	100	0.47	0.47	13.62
	21	221	0.57	1.30	14.92
	24	95	0.86	0.82	15.74

第6表 症例2, 32才, 男, 56kg, 肺結核

TB-1 100mg 1回投与後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 100mg	前	640	0.14	0.90	
	3	200	1.14	2.28	2.28
	6	70	1.43	1.01	3.29
	9	180	1.71	3.08	6.37
	12	110	0.71	0.78	7.15
睡眠 (	15	125	0.43	0.64	7.79
	24	560	0.14	0.78	8.57

(8.6%)程度で、実験例中もつとも TB-1 の排泄は不良であつた。本症例では、あるいは腎機能に障害があるかもしれないが、腎機能検査は行われなかつた。

5) つぎに、TB-1 50mg 1日2回投与の場合についてのである。

症例 3: 24才の胸膈結核の男子で、すでに術後35日間に TB-1 総量2,250mgを投与されているが、試験当日の朝50mg内服後10時間を経て50mgを内服せしめ、検尿を開始し、さらに翌朝50mgを投与して同日夕刻

まで検査をつづけられた。

第7表はその成績で、第1回内服後6時間で尿中濃度8.00mg%, 排泄量5.60mg, 第2回内服後の尿中濃度は4時間値が最高10.13mg%を示し、その排泄量は10時間値4.55mgで最多となり、24時間内総排泄量は32.28mgであつた。

第7表 症例3, 24才, 男, 46kg. 胸膈結核

TB-1 50mg 1日2回投与後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 50mg	前	50	7.29	3.65	
	2	50	6.43	3.22	3.22
	4	53	6.85	3.63	6.85
	6	70	8.00	5.60	12.45
	12	60	4.29	2.57	15.02
睡眠 (	14	40	6.14	2.46	17.48
	16	30	10.13	3.04	20.52
	18	40	8.43	3.37	23.89
	20	65	3.29	2.14	26.03
	22	65	7.00	4.55	30.58
	24	35	4.86	1.70	32.28

6) 症例4でも前例と同様の実験を行われた。26才肺結核の男子、胸膈成形術後27日間に TB-1 1,490mg を使用しており、現在25mgずつを1日3回内服中で、試験当日の朝昼25mgずつ2回内服後、夕刻50mgを投与してから検査を開始した。その成績は第8表のごとく、排泄量は4時間目が多く、第1回内服後は3.66mg, 第2回後が5.95mgとなつている。なお、第1回投与後24時間値が9.51mgと高くなつているが、これ

第8表 症例4, 26才, 男, 53kg, 肺結核

TB-1 50mg 1日2回投与後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 50mg	前	45	2.57	1.16	
	2	65	3.86	2.61	2.61
	4	135	2.71	3.66	6.27
	6	100	3.00	3.00	9.27
	12	370	2.57	9.51	18.78
睡眠 (	14	80	3.71	2.97	21.75
	16	320	1.86	5.95	27.70
	18	90	0.86	0.77	28.47
	20	70	4.29	3.00	31.47
	22	50	4.71	2.36	33.83
	24	70	3.86	2.70	36.53

は6時間目から12時間目まで、患者が睡眠中で排尿していないからであつて、これを2時間値に平均すると3.17mg 程度となる。24時間内の総排泄量は36.53mg (36.5%) である。本例についても、TB-1 内服と同時に Caronamide 3g ずつを内服させたところ、第9表のように、24時間内総排泄は20.93mg (20.9%)

第9表 症 例 4

TB-1 50mg 2回投与と Caronamide 併用後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 50mg + Caron. 3g	前	174	4.00	6.96	
	2	85	3.43	2.92	2.92
睡眠 (	4	94	0.43	0.40	3.30
	6	276	0.36	0.99	4.29
TB-1→ 50mg + Caron. 3g	12	208	2.43	5.05	9.34
	14	72	1.28	0.92	10.26
	16	140	1.57	2.20	12.46
	18	68	3.28	2.23	14.69
	20	88	2.71	2.38	17.07
	22	84	3.57	2.97	20.04
	24	39	2.28	0.89	20.93

となつて、著しく減少した。

7) ついで、100mg を1日3回に分服の場合についてみると、症例5は31才男子の肺結核患者で、胸廓成形術後45日間に総計2,750mg のTB-1を投与されているが、本症例に朝30mg, 昼40mg, 夕刻30mgを投与したのちの成績は第10表の通りで、やはり4時間目から6時間目に排泄が多く、24時間内総排泄量は30.93mg

第10表 症例5, 31才, 男, 50kg. 肺結核

TB-1 100mg 1日3回分服後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg)
TB-1→ 30mg	前	167	1.00	1.67	
	2	105	1.14	1.20	1.20
	4	112	1.00	1.12	2.32
TB-1→ 40mg	6	70	3.29	2.30	4.62
	8	96	3.86	3.71	8.33
	10	145	1.57	2.28	10.61
	12	127	4.71	5.98	16.59
TB-1→ 30mg	14	145	2.43	3.52	26.11
	16	172	2.86	4.92	25.03
睡眠 (	18	129	1.57	2.04	27.07
	24	270	1.43	3.86	30.93

第11表 症 例 5

TB-1 100mg 1日3回分服と Caronamide 併用後の尿中排泄量

	時間 (hr.s)	尿 量 (cc)	濃 度 (mg %)	時間内排 泄量(mg)	総排泄量 (mg.)
TB-1→ 30mg + Caron. 2g	前	270	1.43	3.86	
	2	110	1.29	1.46	1.46
	4	158	2.29	3.62	5.08
TB-1→ 40mg + Caron. 2g	6	126	4.14	5.22	10.30
	8	155	1.86	2.88	13.18
	10	98	1.43	1.40	14.58
	12	139	2.00	2.78	17.36
	14	123	2.42	2.98	20.34
	16	115	1.57	1.81	22.15
睡眠 (	18	192	1.07	2.05	24.20
	24	378	0.79	2.99	27.19

となつた。

本例にも投薬と同時に Caronamide 2g ずつを投与すると、総排泄量は27.19mg となつたが、これは Caronamide 3g 投与の場合に比べて、排泄抑制度がやや弱いように思われた(第11表)

総括および考察

私は微量 TB-1 の測定法である Bose 氏法を改変して、一新法を創案したが、本法によつて測定しえた成績から TB-1 の尿中排泄について論じると、1) TB-1 50mg ないし100mg 1回投与の場合には、その尿中排泄持続時間は28時間から36時間以上におよび、2) その排泄量としては、投与後4時間ないし6時間目で最高となり、尿中濃度もこれにしたがつて最高となる。3) 24時間内の総排泄量は内服量の最低8.6%から最高36.5% (全実験例平均では28.2%) であつた。4) しかし、この場合、TB-1 投与と同時に Caronamide を3gずつ2回または2g. ずつ3回投与された試験例4例の24時間内総排泄率は、TB-1 単独投与時の平均30.6%から Caronamide 併用時19.6%に減少した。

Wollenberg が健康人に TB-1 を1回投与したのちの、24時間内尿中排泄量を Diazo 化法で測定した結果は19.1%, Chloracetophenon 法では10.6%, 同一人で2回目に行つた成績では46時間内で、前者の方法で39.7%, 後者では26.6%となつたとのことで、両者の間には相当の差違を認めている。光井らの津田氏試薬を使用してえた成績では、TB-1 1回内服後4ないし5時間目に尿中排泄薬剤は最高濃度を示し、その排泄

持続時間は48時間にもおよび、最初の24時間で25~30%、その後48時間までに15%程度が排泄された。またTB-1 連用患者では、1日全尿中に内服量の40~70%の排泄をみている。浜中らも Diazo 法により、120mg 連用者4例について24時間で24.7%、200mg 連用者4例では平均54.4%が排泄されたとのべている。さらに、青木の Indol による定量法では、24時間内排泄量は健康人で30%前後、肺結核患者で7.8%から18.9%にわたるとの成績をえている。

このように、TB-1 の尿中排泄量が測定方法によって異なるのは、もともと検査の対象となつた症例の腎機能に個体差のあることにもよるであろうが、TB-1 の生体内における吸収はもち論、さらに本剤が体内で複雑な分解過程をたどることも考えられる。ことに、Diazo 化法に比べて Chloracetophenone 法の成績が悪いのは、本法によつて測定される Thiosemicarbazide からさらに高度に、TB-1 が分解されるためではあるまいかと思われる。

ついで私は本法によつて血中 TB-1 濃度を測定するために、まず血液5ccに種々の割合にTB-1を混入して Saponin および三塩化醋酸による溶血ならびに除蛋白ののち、濾液について本法を試みた。しかし、除蛋白にさいして、すでに36%程度が吸着されたので、約3γ/cc以下の血中TB-1の測定は不可能であることを識つた。Heilmeyerによれば、TB-1 50mg 1日2回内服後の血中濃度は2γ/cc、50mg 3回では3~4γ/cc、50mg 4回では4~5γ/ccとなり、通常100mg程度以下の使用量では3γ/cc以下となるとのことである。したがつて私の考案した方法による測定では、検査に用いる採血量を多量にせねばならないから、血中濃度のようなきわめて微量のTB-1定量には、本法はなお不適当であつて、やはり Diazo 化法によらねばならぬものと思われる。

## 結 語

1) 体液中 Tibione 定量法として Bose 氏法に改良を加え、さらに本法により尿中 Tibione 排泄状況を検討した。

2) Tibione 50mg ないし100mg 1回内服後は、28時間から36時間以上にわたり Tibione の尿中排泄が持続し、投薬後4ないし6時間目が最多となるが、24時間内排泄量平均は投与量の28.2%に当る。

3) Tibione 内服にさいして、Caronamide を併用すれば、Tibione の尿中排泄は著明に抑制される。したがつて血中 Tibione 濃度が高くなるか、あるいは Tibione の体内残留時間および濃度が持長されるものと思われる。

4) 私がここに改良した Bose 氏変法は、尿中 Tibione 以外、すなわち血中濃度その他の体液中 Tibione のような、さらに微量の定量には、なお不適当かと思われる。

〔本稿を終るに当り、御指導と御校閲を賜つた白羽教授、京都大学薬学科薬品分析化学教室宇野豊三教授ならびに本研究に終始御協力下された大日本製薬(元京都大学薬学科薬品分析化学教室)潮崎泰治学士に深甚な謝意を表する。〕

なお本論文の要旨は、昭和25年10月1日日本ベニシリン学術協議会関西支部第13回研究会において報告した。諸般の事情によつて、その印刷発表がおくれたものである。〕

## 参 考 文 献

- 1) Behnisch, R., et al.: Am. Rev. Tub., **61**, 1, 1950.
- 2) Heilmeyer, I., et al.: Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol., **210**, 424, 1950.
- 3) 堂之前維摩郷他: 日本臨床, **8**, 800, 昭25.
- 4) 光井庄太郎他: 日本内科学会誌, **40**, 189, 昭26.
- 5) 光井庄太郎他: 臨床と研究, **29**, 25, 昭27.
- 6) 浜中信三他: 医療, **5**, 138, 昭26.
- 7) 小笠原一男: J. Antibiotics, **4**, 465, 1951.